Aus der Medizinischen Klinik und Nervenklinik Tübingen.
(Vorstand: Professor Otfried Müller).

Beiträge zur Aetiologie der idiopathischen Pleuritis exsudativa.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Doktorwürde in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

unter dem Präsidium von

Professor Dr. Otfried Müller

o. ö. Professor der Medizin. Vorstand der Medizinischen Klinik zu Tübingen.

Der hohen medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen

vorgelegt von

Georg Emil Mühlhäuser
z. Zt. Oberarzt d. Res. im Felde.

Plieningen.
Druck von Friedrich Find
1919.

Aus der Medizinischen Klinik und Nervenklinik Tübingen.
(Vorstand: Professor Otfried Müller).

Beiträge zur Aetiologie der idiopathischen Pleuritis exsudativa.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Doktorwürde in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

unter dem Präsidium von

Professor Dr. Otfried Müller

o. ö. Professor der Medizin. Vorstand der Medizinischen Klinik zu Tübingen.

. UNIV.
LIOTHEEK
EIDEN

Der hohen medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen

vorgelegt von

Georg Emil Mühlhäuser
z. Zt. Oberarzt d. Res. im Felde.

Plieningen.
Druck von Friedrich Find
1919.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität zu Tübingen

Referent: Professor Dr. Otfried Müller.

23. Dezember 1918.

Landouzy hat im Jahre 1886 den Satz aufgestellt, dass alle Pleuritiden unklarer Aetiologie auf Tuberkulose beruhen. In der Folgezeit hat die Auffassung von der tuberkulösen Aetiologie der idiopathischen Pleuritis mehr und mehr Anhänger gefunden. Andererseits hat es aber auch nicht an Stimmen gefehlt, die sich dieser Auffassung gegenüber skeptisch verhielten. So hat insbesondere Rosenbach darauf hingewiesen, dass sich an eine primäre Pleuritis bei schlechter Heilung und Veränderung des Resorptionsmechanismus sehr wohl eine sekundäre Tuberkulose anschliessen kann, ohne dass die vorausgehende Pleuritis tuberkulöser Natur gewesen zu sein braucht. Ebenso kommt *Arnstein* auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass die idopathischen Pleuritiden weder vorwiegend noch ausschliesslich auf Tuberkulose beruhen, dass aber später in manchen Fällen sich eine Lungentuberkulose entwickelt.

Da sich in der Auffassung bezüglich der Aetiologie der idiopathischen Pleuritiden eine volle Einigkeit bisher nicht erzielen liess, haben wir es unternommen bei einer Anzahl derartiger Kranken, die von Januar bis Juni 1914 in der Medizinischen Klinik aufgenommen wurden, eingehende Untersuchungen anzustellen. Wir gingen bei der Untersuchung so vor, dass wir neben der genauen klinischen Untersuchung und Beobachtung, insbesondere dem durch Punktion gewonnenen Exsudat unsere Aufmerksamkeit schenkten. Bezüglich der Methodik, die wir dabei anwandten, sei folgendes bemerkt:

Das Exsudat wurde mit einer Punktionspritze entnommen und unverzüglich weiter verarbeitet. Zunächst wurden zwei Meerschweinchen intraperitoneal mit je 10—20 ccm des Exsudats geimpft. Die Versuchstiere wurden 6—8 Wochen nach der Einspritzung getötet und die Organe auf Tuberkulose untersucht. Weiterhin wurde das Exsudat auf Glycerinagar und Bouillon übergeimpft. In keinem Fall versäumten wir das Exsudat cytologisch zu untersuchen. Zu diesem Zweck zentrifugierten wir unmittelbar nach der Entnahme und fertigten aus dem Bodensatz Deckglasabstriche, die nach Pappenheim gefärbt wurden: Es bedarf keines besonderen Hinweises, dass stets auch nach Tuberkelbazillen im Exsudat gefahndet wurde.

Im ganzen wurden auf solche Weise 17 Fälle von idiopathischer Pleuritis exsudativa untersucht. Das Ergebnis habe ich in folgender Tabelle niedergelegt, die auch über das Aussehen des Exsudates und die hereditären Verhältnisse Aufschluss gibt.

Namen	Alter	Heredität	Pirquet	Ausstrich	Kultur	Tierversuch	Exudat	Cytologisch
1. B.	18	+	+	neg.	steril	+	serös	nur Lymphocyten
2. E.	44	—	+	neg.	steril	neg.	serös	$^2/_3$Lymphocyten $^1/_3$ Neutrophile
3. W.	27	+	+	neg.	steril	neg.	serös	70% Lymph. 30% Neutroph.
4. D.	18	+	+	neg.	steril	+	serös	Lymphocyten
5. K.	40	0	+	neg.	steril	neg.	serös	60% Lymph. 40% Neutroph.
6. B.	41	?	+	neg.	steril	+	serös	Lymphocyten
7. H.	17	+	+	neg.	steril	neg.	serös	$^2/_3$ Lymphcyten $^1/_3$ Neutrophile
8. F.	24	—	+	neg.	steril	+	serös	Lymphocyten
9. W.	31	+	+	neg.	steril	+	serös	Lymphocyten
10. G.	22	+	+	neg.	steril	neg.	serös	70% Lymph. 30% Neutroph.
11 St.	19	+	+	neg.	steril	+	serös	Lymphocyten
12. M.	35	+	+	neg.	steril	neg.	Hämorrhagisch	75% Eosinoph. 20% Lymph.
13. A.	36	?	+	neg.	steril	+	serös	Lymphocyten
14. H.	55	0	+	neg.	steril	+	Hämorrhagisch	80% Eosinoph. 20% Lymph.
15. O.	19	+	+	neg.	steril	neg.	serös	$^2/_3$Lymphocyten $^1/_3$ Neutrophile
16. L.	25	+	+	+	steril	+	serös	$^2/_3$ Neutrophile $^1/_3$Lymphocyten
17. B.	32	+	+	neg.	steril	+	serös	Lymphocyten

Aus der Tabelle ergibt sich, dass der direkte Nachweis von Tuberkelbazillen im Exsudat nur in einem einzigen Fall gelungen ist. Dieser Befund steht in vollem Einklang mit den Erfahrungen anderer Untersucher, die über das seltene Auftreten von Tuberkelbazillen in der Exsudatflüssigkeit berichten. Auch die bakteriologische Untersuchung ergab ein wenig befriedigendes Resultat, in dem bei allen untersuchten Fällen die gefertigten Kulturen (Bouillon und Glycerinagar) steril blieben. Wesentlich mehr durften wir uns nach den Erfahrungen von *Aschoff, Goldmann* u. a. von der biologischen Untersuchung des Exsudates also vom Tierexperiment versprechen. Das Ergebnis unserer Beobachtungen bestätigte diese Vermutung. Wir konnten bei unseren 17 Fällen vermittelst der Verimpfung von pleuritischem Exsudat auf Meerschweinchen 10 mal das Vorhandensein von Tuberkelbazillen in der Pleuraflüssigkeit nachweisen. 7 Fälle ergaben ein negatives Resultat. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass gerade bei den negativen Fällen nur wenige ccm Exsudatflüssigkeit (2—5 ccm) verimpft wurden, während bei den positiven stets 15 ccm einverleibt wurden. Es ist deshalb wahrscheinlich, dass die negativen Resultate wenigstens zum Teil darauf zurückzuführen sind, dass zu kleine Mengen Punktionsflüssigkeit eingespritzt wurden. Toxische Nebenwirkungen, wie sie von manchen Untersuchern beobachtet wurden, waren bei uns nie aufgetreten. Man kann sie übrigens auf leichte Weise dadurch verhindern, dass man das frisch entnommene Exsudat centrifugiert und das Sediment aufgeschwemmt in physiologischer Kochsalzlösung einspritzt. Abgesehen von diesen 17 Fällen haben wir auch noch das Exsudat von 7 weiteren Kranken untersucht, die gleichzeitig an einer Tuberkulose der Lungen litten. Bei diesen war der Tierversuch 5 mal positiv und 2 mal negativ.

Besondere Aufmerksamkeit schenkten wir dem cytologischen Befund, der seit den Untersuchungen *Widals*

erhöhte Bedeutung gewonnen hat. *Widal* fand bei den sogenannten idiopathischen Pleuritiden fast ausschliesslich kleine Lymphocyten zusammen mit roten Blutkörperchen, während die Pleuritiden bei fortgeschrittener Lungentuberkulose und andere infektiöse Ergüsse bekannter Aetiologie sich durch ihren grossen Reichtum an polynucleären Leukocyten auszeichneten. Die Ergüsse bei Herz- und Nierenkranheiten sind nach *Widal* demgegenüber an dem Vorhandensein von Endothelien kenntlich, die nicht selten in Verbänden, sogen. Placards angeordnet sind.

Sehen wir unser Material daraufhin an, so ergibt sich folgendes: Unter den 17 Fällen von idiopathischer Pleuritis fanden wir acht mal ausschliesslich Lymphocyten zusammen mit roten Blutkörperchen, 6 mal Lymphocyten und polynucleäre Leukocyten, wobei die ersteren durchweg erheblich überwogen; 3 mal waren fast ausschliesslich polynucleäre Leukocyten und nur wenige Lymphocyten nachweisbar. Von dieser letzten Kategorie boten zwei Fälle, die durch ihren reichen Gehalt an eosinophilen Leukocyten ausgezeichnet waren, besonderes Interesse. Erwähnenswert ist noch die Feststellung, dass in zwei Fällen neben Lymphocyten und Leukocyten auch Endothelien in nicht geringer Menge vorhanden waren.

Wenn wir unsere Untersuchungsergebnisse mit den Befunden *Widals* vergleichen, so ergeben sich gewisse Unterschiede, die der Aufklärung bedürfen. Im Gegensatz zu den Angaben *Widals*, der bei den idiopathischen Pleuritiden fast ausschliesslich Lymphocyten und rote Blutkörperchen im Exsudat fand, haben wir auch Fälle beobachtet, bei denen neben den Lymphocyten reichlich polynucleäre Leukocyten vorhanden waren und sogar die dominierende Rolle spielten. Eine Erklärung für den abweichenden Befund gibt das verschiedene Alter der untersuchten Exsudatflüssigkeit. Bei allen den Fällen, bei denen Leukocyten in erheblicheren Mengen vorhanden waren, bestand das Exsudat erst seit kurzer Zeit, meist nur

wenige Tage bis höchstens 12 Tage, während die anderen mit ausschliesslichem oder vorwiegendem Lymphocytengehalt viel älter waren. Unsere Befunde bestätigen das Ergebnis der Untersuchungen von *Wolff* u. a., welche festgestellt haben, dass das Auftreten von Leukocyten bei ganz frischen Exsudaten eine regelmässige Erscheinung ist und dass in den Frühstadien der Krankheit gelegentlich auch einmal Endothelien vorkommen können. In den späteren Stadien der Krankheit, etwa von der 2. bis 3. Woche ab, darf man dagegen nach den übereinstimmenden Befunden aller Untersucher mit einem Vorherrschen der Lymphocyten rechnen.

Es erhebt sich nun die praktisch ausserordentlich wichtige Frage, ob man aus diesem cytologischen Verhalten auf die tuberkulöse Natur der Ergüsse schliessen darf, wie dies von mancher Seite geschehen ist.

Greifen wir aus unseren Beobachtungen diejenigen heraus, welche sich im Tierversuch als zweifellos tuberkulös erwiesen haben, so zeigt sich, dass in 10 derartigen Exsudaten 8 mal Lymphocyten ausschliesslich oder doch in überwiegender Zahl gefunden wurden. Nur in zwei Fällen, die beide sehr frühzeitig am 5. und 8. Krankheitstag punktiert wurden, überwogen die polynucleären Leukocyten, ein Befund, der nach den früheren Ausführungen keiner weiteren Erklärung bedarf. Wir können auf Grund unserer Untersuchungen die Annahme anderer Autoren bestätigen, dass die primäre tuberkulöse Pleuritis, abgesehen von den ganz frischen Fällen durch ihren reichlichen oder ausschliesslichen Lymphocytengehalt und das Vorhandensein von roten Blutkörperchen ausgezeichnet ist. Eine andere Frage ist aber die, ob ein derartiger cytologischer Befund nur bei den primären tuberkulösen Pleuritiden sich findet, oder gelegentlich auch bei Ergüssen anderer Aetiologie vorkommt. Im Grossen und Ganzen dürfte man berechtigt sein, ein lymphocytenhaltiges Exsudat vermischt mit roten Blutkörperchen als höchst verdächtig für Tuberkulose anzusehen.

Der endgültige Beweis für diese Annahme ist aber keineswegs erbracht. Man tut darum gut, bei deren Beurteilung stets das klinische Gesamtbild mit zu berücksichtigen und sich nicht ausschliesslich auf den cytologischen Befund zu verlassen.

Nun hätten wir noch auf zwei Fälle näher einzugehen, deren Exsudate durch ihren reichlichen Gehalt an eosinophilen Leukocyten aus dem gewöhnlichen Rahmen herausfielen.

Fall 1: 55jähriger Mann. Seit Jahren Husten und Auswurf. März 1914 an rechtsseitiger Pleuritis exsudativa erkrankt. Hereditär nichts Besonderes. Früher immer gesund.

Befund: Blasser Mann in schlechtem Ernährungszustand Erhebliche Dyspnoe, Oedeme in der Knöchelgegend. Keine Cyanose. Kleine bohnengrosse Drüsenschwellungen am Hals und in den Achselhöhlen. Thorax: starr, rechte Seite bleibt bei der Atmung zurück. Lungen: rechts vorn von der 3. Rippe abwärts massive Dämpfung, desgleichen hinten von der Spina scapulae abwärts. Im Bereich der Dämpfung abgeschwächtes Atmen und aufgehobener Stimmfremitus. Ueber der rechten Spitze Bronchialatmen. Links über der ganzen Lunge hypersonorer Schall und verschärftes Atmen mit verlängertem Exspirium. Keine Nebengeräusche. Herz: nach links verdrängt um 2 Querfinger. An der Mitralis leises systolisches Geräusch, regelmässige Herztätigkeit. Puls weich, regelmässig und gleichmässig, 100 Schläge in der Minute.

Kein Auswurf. Temperatur morgens 36,9, abends 37,3. Pirquet stark positiv. Punktion: Etwa 8 Tage nach Auftreten der Krankheit: 800 ccm hämorrhagischer Flüssigkeit abgelassen. Exsudat steril. Cytologischer Befund: etwa 80% Eosinophile, 20% Lymphocyten. Tierversuch: Tuberkulose positiv. Blutbild: Neutrophile Leukocyten 59% Lymphocyten 18%, Uebergangsformen 8%, Eosinophile 14%, Mastzellen 1%.

Eine zweite Punktion 14 Tage nach der ersten vorgenommen ergibt hinsichtlich des cytologischen Befundes und des Ausschens der Exsudatflüssigkeit keine Aenderung. Dagegen finden sich jetzt im Blut 43% Neutrophile, 11,5% Lymphocyten, 14,5% Uebergangsformen und 31% Eosinophile.

Der Erguss ist wesentlich kleiner geworden. Der Kranke ist fieberfrei.

Verlauf: Auffallend rasche Resorption des Ergusses. Gutes Allgemeinbefinden, stetige Gewichtszunahme. Auf Wunsch wesentlich gebessert entlassen. Nach brieflicher Mitteilung fühlte sich der Mann ein Jahr später völlig gesund.

Fall 2.: 35 Jahre alter Weber. September 1913 an Husten mit Stechen auf der linken Brustseite erkrankt. Mässiges Fieber. Starke Gewichtsabnahme. Kurzatmig. Grosse Müdigkeit. Hereditär: 1 Bruder lungenkrank. Früher immer gesund.

Befund: Blass, schlechter Ernährungszustand. Leicht dyspnoisch. Keine Cyanose, keine Oedeme. Keine Drüsenschwellungen. Thorax: symmetrisch, flach, linke Brustkorbhälfte bleibt bei der Atmung zurück. Lunge: links hinten massive Dämpfung vom Angulus abwärts, nach vorn zu abnehmend. Im Bereich der Dämpfung abgeschwächtes Atmen und nahezu aufgehobener Stimmfremitus. An der Dämpfungsgrenze feines pleuritisches Reiben. Lungenspitzen beiderseits leicht verkürzter Schall bis Spina und Clavicula. Im Bereich der Schallverkürzung verschärftes Atmen und verlängertes Exspirium. Keine Rasselgeräusche.

Kein Auswurf. Subfebrile Temperaturen. Pirquet stark positiv. Punktion: Etwa 12 Tage nach Auftreten der Krankheit: 1150 ccm. hämorrhagischer Flüssigkeit entleert. Punktat steril. Cytologischer Befund: 75% Eosinophile, 20% Lymphocyten, einige Mastzellen und Endothelien. Tierversuch: negativ (nur wenige ccm. der Exsudatflüssigkeit verimpft). Blutbild: 50% neutrophile Leukocyten, 23% Lymphocyten, 21% Eosinophile und 6% Uebergangsformen.

Verlauf: Rasche Resorption des Ergusses. Nach 3 Wochen völlig beschwerdefrei aus der Klinik entlassen.

Nachuntersuchung nach $^1/_2$ Jahr: Leichte Schwartenbildung links hinten unten. Ueber den Lungenspitzen verschärftes Vesiculäratmen und verlängertes Exspirium, keine Rasselgeräusche. Voll arbeitsfähig.

Das reichliche Auftreten von eosinophilen Zellen in pleuritischen Ergüssen ist eine immerhin seltene Erscheinung, während sie in geringeren Mengen von 1—10% in sehr vielen Ergüssen nachzuweisen sind. Man fand die pleurale Eosinophilie, die zuerst von französischen Autoren beschrieben wurde, gleichermassen im Hydrothorax von Herz- und Nierenkranken in akuten infektiösen Ergüssen, bei tuberkulösen Pleuritiden, sowie solchen im Gefolge von malignen Neubildungen. Ueber die Ursache und die Bedeutung des Symptoms wissen wir nichts Sicheres. Aus der Vielfältigkeit der Krankheitsursachen geht jedenfalls so viel hervor, dass sich in aetiologischer Beziehung mit der pleuralen Eosinophilie nichts anfangen lässt. Entsprechend der günstigen Bedeutung, welche dem Auftreten von eosinophilen Zellen im Blut bei akuten Infektionskrankheiten beizumessen ist, hat man auch die pleurale Eosinophilie prognostisch zu verwerten gesucht. Vielfach wird angenommen, dass sie der Ausdruck einer abgeschwächten Infektion ist und für einen günstigen Verlauf der Krankheit spreche.

Bei unseren beiden Beobachtungen ist einmal die tuberkulöse Natur des Ergusses durch den Tierversuch einwandfrei festgestellt. Auffallend bei unseren beiden Fällen war die ausserordentlich rasche Resorption des Ergusses, an die sich Heilung anschloss. Ueber das spätere Schicksal der beiden Kranken ist uns nichts bekannt geworden.

Im Gegensatz zu den Angaben der französischen Autoren welche bei der pleuralen Eosinophilie eine solche des peripheren Blutes vermissten, fand sich bei unseren Fällen auch

eine erhebliche Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut (14 bezw. 31% und 21%).

Zur Ergänzung unserer Untersuchungen haben wir über das Befinden von solchen Kranken, welche in den Jahren 1901 bis 1912 wegen idiopathischer Pleuritis exsudativa in der Medizinischen Klinik aufgenommen waren, Erkundigungen angestellt. Im ganzen haben wir über 56 Kranke Auskunft erhalten. Von diesen waren 9 an Lungentuberkulose, 2 an anderer Ursache gestorben; 33 wiesen bei der Nachuntersuchung tuberkulöse Lungenveränderungen auf und 12 wurden lungengesund befunden.

Es liegt nahe, in diesem Resultat eine weitere Bestätigung für die tuberkulöse Natur der sogen. idopathischen Pleuritis zu sehen, wenn man auch die Möglichkeit, dass sich die Tuberkulose bei einem Teil der Fälle, wie dies *Rosenbach, Arnstein* u. a. angenommen haben, erst sekundär entwickelt hat, nicht mit absoluter Sicherheit ausschliessen kann. Die klinische Erfahrung spricht allerdings nicht sehr für diese Annahme.

Fassen wir zum Schluss das Ergebnis unserer Untersuchungen zusammen, so lässt sich folgendes sagen:

Die sogenannte idiopathische exsudative Pleurittis ist in der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle tuberkulöser Natur. Der Beweis hierfür ist in erster Linie durch den Tierversuch erbracht, der bei der Verimpfung genügend grosser Exsudatmengen fast stets positiv ausfällt. Wenn der Tierversuch gelegentlich einmal negativ ausfällt, so kann diese Tatsache unsere Ansicht kaum wiederlegen, da die Tuberkelbazillen offenbar nur in sehr geringen Mengen im Exsudat vorhanden sind und demgemäss im Tierversuch ab und zu nicht angehen können.

Einen weiteren Beweis erblicken wir in der Tatsache, dass ein grosser Teil der Geheilten früher oder später an Lungentuberkulose erkrankt. Mit einiger Kritik kann auch

der cytologische Befund in dieser Richtung verwertet werden, insofern als Exsudate mit reichen Lymphocyten und roten Blutkörperchen fasst ausschliesslich bei der tuberkulösen Pleuritis sich finden.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pficht Herrn Professor Dr. *Otfried Müller* für die gütige Ueberlassung des Materials zu danken. Herrn Dr. *Brösamlen* Privatdozent bin ich für die liebenswürdige Förderung der Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Ich, *Georg Emil Mühlhäuser* bin geboren am 30. Oktober 1888 in Plieningen bei Stuttgart als Sohn des Posthalters daselbst.

Nach Absolvierung des Eberhard-Ludwigs-Gymnasiums in Stuttgart, wo ich im Sommer 1907 das Zeugnis der Reife erlangte, und nach Erledigung meiner Dienstpflicht, bezog ich Winter 1908 die Universität Tübingen und dann noch Kiel und Berlin zum Studium der Medizin. In Tübingen bestand ich im Sommer 1914 das medizinische Staatsexamen. Nach sofort hienach erteilter Approbation als Arzt stehe ich seit August 1914 im Felde.